

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

EP 00/9023

10/088604

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 27 OCT 2000

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:**

199 46 289.5

**Anmeldetag:**

28. September 1999

**Anmelder/Inhaber:**

BASF AG, Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:**Benzodiazepin-Derivate, deren Herstellung und  
Anwendung**IPC:**

C 07 D, A 61 K

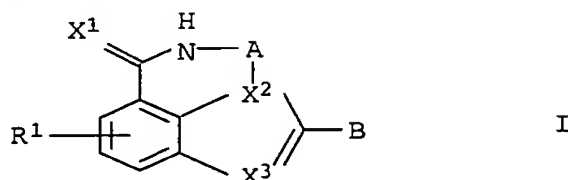
**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 17. August 2000  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

Waasmaier

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



10  
worin

15  
A eine Kette C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

20  
X<sup>1</sup> S, O und NH sein kann und

20  
X<sup>2</sup> ein Kohlenstoff-Atom, das noch eine Kette C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tragen kann, und N und

25  
X<sup>3</sup> N und C-R<sup>2</sup> sein kann, wobei

25  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

30  
R<sup>1</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Nitro, CF<sub>3</sub>, CN, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NH-CO-R<sup>13</sup>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wobei R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

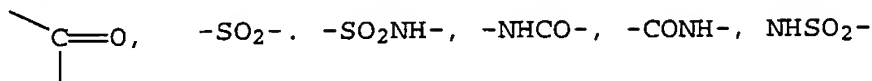
35  
B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R<sup>4</sup> und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R<sup>5</sup> substituiert sind, und

2

R<sup>4</sup> Wasserstoff und  $-(D)_p-(E)_s-(F^1)_q-G^1-(F^2)_r-G^2$  bedeutet, wobei

D S, NR<sup>43</sup> und O

E Phenyl,



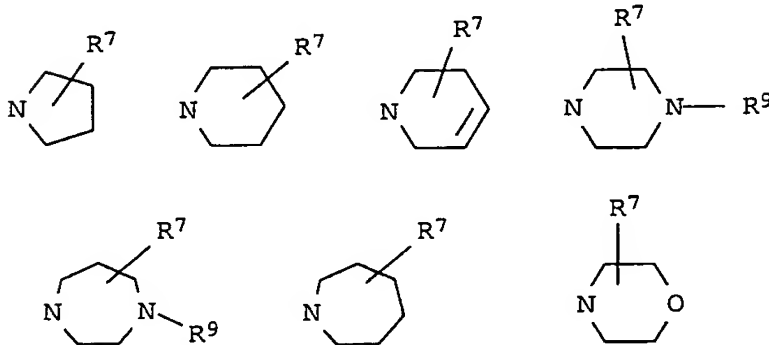
und

F<sup>1</sup> eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atome sein kann und

F<sup>2</sup> unabhängig von F<sup>1</sup> die gleiche Bedeutung wie F<sup>1</sup> besitzt,

G<sup>1</sup> eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R<sup>5</sup> substituiert sind, bedeutet,

G<sup>2</sup> NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> und



oder Wasserstoff bedeutet und

p 0 und 1 bedeuten kann und

3

- s 0 und 1 und
- q 0 und 1 sein kann und
- 5 r 0 und 1 sein kann und
- R<sup>41</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R<sup>6</sup> tragen kann, und (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-K und
- 10 R<sup>42</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -CO-R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -(C=N)-R<sup>8</sup> und -(C=N)-NHR<sup>8</sup> und
- R<sup>43</sup> Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und
- 15 t 1, 2, 3, 4 und
- K NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl
- 20 substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Nitro, CF<sub>3</sub>, CN, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NH-CO-R<sup>13</sup>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl
- 25
- R<sup>6</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Nitro, CF<sub>3</sub>, CN, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NH-CO-R<sup>13</sup>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl
- 30
- R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R<sup>71</sup> substituiert sein kann, und ein Amin NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl
- 35 substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und
- wobei bei K, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die Reste R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können
- 40 wie bei R<sup>1</sup>, und
- R<sup>71</sup> OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF<sub>3</sub>, Nitro, NH<sub>2</sub>, und
- 45

- R<sup>8</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R<sup>81</sup> substituiert sein kann, und
- 5 R<sup>81</sup> OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF<sub>3</sub>, Nitro, NH<sub>2</sub>, und
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R<sup>91</sup> substituiert sein können, und
- 10 R<sup>91</sup> OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF<sub>3</sub>, Nitro, NH<sub>2</sub>, sein kann,
- 15 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei
- 20 A eine C<sub>2</sub>-Kette ist, die substituiert sein kann, und
- X<sup>1</sup> O darstellt und
- X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils ein N-Atom darstellen, und
- 25 R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und
3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei
- 30 A eine C<sub>2</sub>-Kette ist, die substituiert sein kann, und
- X<sup>1</sup> O darstellt und
- 35 X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils ein N-Atom darstellen, und
- R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und
- B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Naphthalin, Piperazin, Chinolin, Pyrazin, die noch mit
- 40 einen R<sup>4</sup> oder maximal 2 R<sup>5</sup> substituiert sein können.
4. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei
- 45 A eine C<sub>2</sub>-Kette ist, die substituiert sein kann, und

- X<sup>1</sup> O darstellt und
- X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils ein N-Atom darstellen, und
- 5 R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und
- B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin,  
Naphthalin, Piperazin, Chinolin, Pyrazin, die noch mit  
einen R<sup>4</sup> oder maximal 2 R<sup>5</sup> substituiert sein können, und
- 10 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder D<sub>0,1</sub>-F<sub>0,1</sub>-G<sup>2</sup> bedeutet und
- D O und NR<sup>43</sup>, wobei R<sup>43</sup> Wasserstoff und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl und
- 15 F C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und
- G<sup>2</sup> die Bedeutung wie oben hat und
- R<sup>5</sup> die Bedeutung wie oben hat.
- 20 5. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Träger und Hilfs-  
stoffen Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1  
bis 4.
- 25 6. Verwendung von Verbindungen, der allgemeinen Formel I nach  
einem der Ansprüchen 1 bis 4 oder nach der Formel I wobei R<sup>1</sup>,  
X<sup>1</sup> und A die gleiche Bedeutung wie oben hat, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils  
ein Stickstoff-Atom darstellen und B Wasserstoff und eine  
Alkylkette C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> darstellen können zur Herstellung von Arznei-  
30 mitteln mit PARP-inhibierender Wirkung.
- 35 7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur  
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neuro-  
degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von solchen neuro-  
degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die  
durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
- 40 9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung des Schlaganfalls  
und des Schädel-Hirntraumas.
10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung der Alzheimerschen  
Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-  
45 Krankheit.

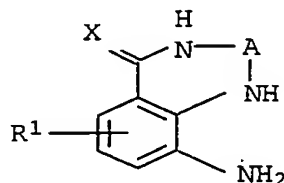
11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 5 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
- 10
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie zum Beispiel während der Cyclosporin-Therapie, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 15
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 20
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
- 25
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
- 30
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
- 35
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 40
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis des Multiorganversagens wie zum Beispiel während des septischen Schocks und des "acute respiratory distress-syndroms".
- 45

20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

5

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

- 10 22. Verbindungen der Formel III



III

15

worin

- 20 A, X und  $R^1$  die in den vorherigen Ansprüchen genannten Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze.

- 25 23. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III sowie deren Salze, wobei 2-Halogeno-3-nitro-benzoesäureester mit einem geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt werden und anschließend die Nitrogruppe mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators hydriert wird.

30

24. Verwendung von Verbindungen der Formel III in der Synthese von PARP-Inhibitoren.

35

40

45



## Benzodiazepin-Derivate, deren Herstellung und Anwendung

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzodiazepin-Derivate, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine

15 Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus  
20 NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

25

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet

30 und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber  
35 auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip  
40 zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen

45 Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303).

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Zervikalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074). Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, daß Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

Benzodiazepine und Benzodiazepinone und deren Derivate stellen eine chemische Klasse dar, die vielfach in der organischen Synthese Verwendung fanden. Derivate dieser Verbindungen, die zudem einen Imidazo-Ring anelliert tragen, das heißt Imidazobenzodiazepinone, sind jedoch kaum beschrieben worden. Aminodibenzodiazepinone wurden in P.V. Khadikar et al. *J. Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 675 hergestellt. So wurden in Geneste et al. *Eur. J. Chem. Chim. Ther.* 1978, 13, 53 einfache Derivate hergestellt, die am Benzo-Ring Reste wie Chlor oder Nitro und am Imidazo-Ring eine Methyl-Gruppe tragen. In M.J. Kukla et al., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 3187, wurde ein Dihydro-imidazobenzodiazepinon als Zwischenverbindung für Wirkstoffe, die anti-HIV-Wirkung zeigen sollen, hergestellt.

Die hier erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Verbindung I sind bisher nicht beschrieben worden und sind demnach neu.

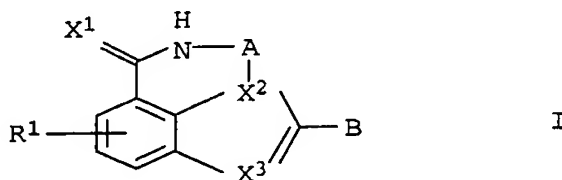
## 3

Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, daß Benzodiazepin-Derivate, die einen anellierten Ring tragen, gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen.

- 5 In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formeln I beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I

15



worin

- 20 A eine Kette C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und
- 25 X<sup>1</sup> S, O und NH sein kann und
- X<sup>2</sup> ein Kohlenstoff-Atom, das noch eine Kette C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tragen kann, und N und
- 30 X<sup>3</sup> N und C-R<sup>2</sup> sein kann, wobei
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl, Phenyl und
- 35 R<sup>1</sup> Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Nitro, CF<sub>3</sub>, CN, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NH-CO-R<sup>13</sup>, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wobei R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten und R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten,
- 40 und
- B einen ungesättigten, gesättigten oder partial ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan, Carbazol, Fluoren, Cyclohexan, einen
- 45 ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen

und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin, Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benzimidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen, Thiophen, Chinaxolin und Isoxazol, bedeuten kann, die jeweils noch mit einem  $R^4$  und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten  $R^5$  substituiert sind, und

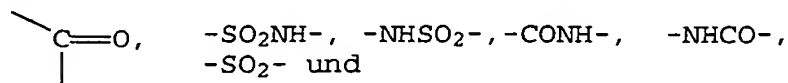
$R^4$  Wasserstoff und  $-(D)_p-(E)_s-(F^1)_q-G^1-(F^2)_r-G^2$  bedeutet, wobei

10

D S,  $NR^{43}$  und O

E Phenyl und

15



20

$F^1$  eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte (ein oder mehrere  $-\text{C}=\text{C}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  enthaltende) Kohlenstoffkette von 1 bis 8-C-Atome sein kann und

$F^2$  unabhängig von  $F^1$  die gleiche Bedeutung wie  $F^1$  besitzt

25

$G^1$  eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan, Carbazol, Fluoren, Cyclohexan, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin, Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benzimidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen, Thiophen, Chinaxolin und Isoxazol, bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten  $R^5$  substituiert sind, bedeutet und

30

35

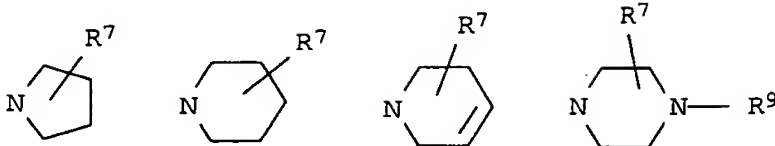
$G^2$   $NR^{41}R^{42}$  und

40

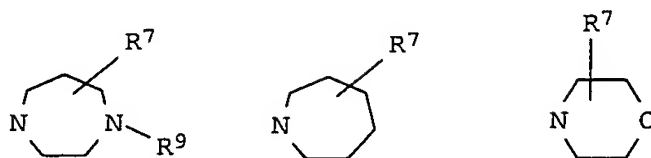
45

5

5



10



oder Wasserstoff

bedeutet und

15

p 0 und 1 bedeuten kann und

s 0 und 1 und

20

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein können,

25

$R^{41}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Phenyl, der noch maximal zwei Reste  $R^6$  tragen kann, und  $(CH_2)_t$ -K und

$R^{42}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $-CO-R^8$ ,  $SO_2-R^8$ ,  $-(C=N)-R^8$  und  $-(C=N)-NHR^8$  und

30  $R^{43}$  Wasserstoff und  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und

t 1, 2, 3, 4 und

35

K  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein kann, und

40  $R^5$ 

Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, OH, Nitro,  $CF_3$ , CN,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NH-CO-R^{13}$ ,  $O-C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl

45

$R^6$  Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, OH, Nitro,  $CF_3$ , CN,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $NH-CO-R^{13}$ ,  $O-C_1$ - $C_4$ -Alkyl

- R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R<sup>71</sup> substituiert sein kann, und ein Amin NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, wie Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und
- 10 wobei bei K, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die Reste R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie bei R<sup>1</sup>, und
- R<sup>71</sup> OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF<sub>3</sub>, Nitro, NH<sub>2</sub>, und
- 15 R<sup>8</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R<sup>81</sup> substituiert sein kann, und
- R<sup>81</sup> OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF<sub>3</sub>, Nitro, NH<sub>2</sub>, und
- 20 R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R<sup>91</sup> substituiert sein können, und
- 25 R<sup>91</sup> OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF<sub>3</sub>, Nitro, NH<sub>2</sub> sein kann,
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 30 Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei
- A eine C<sub>2</sub>-Kette ist, die substituiert sein kann, und
- 35 X<sup>1</sup> O darstellt und
- X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils ein N-Atom darstellen, und
- 40 R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und
- alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.
- Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei
- 45 A eine C<sub>2</sub>-Kette ist, die substituiert sein kann, und

X<sup>1</sup> O darstellt und

X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils ein N-Atom darstellen, und

5 R<sup>1</sup> Wasserstoff ist und

B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Naphthalin, Piperazin und Chinolin sein können.

10 Ebenfalls wird die Verwendung von Verbindungen, der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Medikamenten mit PARP-inhibierender Wirkung beansprucht, wobei R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> und A die gleiche Bedeutung wie oben hat, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils ein Stickstoff-Atom darstellen und B Wasserstoff und eine Alkylkette C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> darstellen können.

15

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten

20 optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I

25 mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten

30 lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-  
35 säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.

40 Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

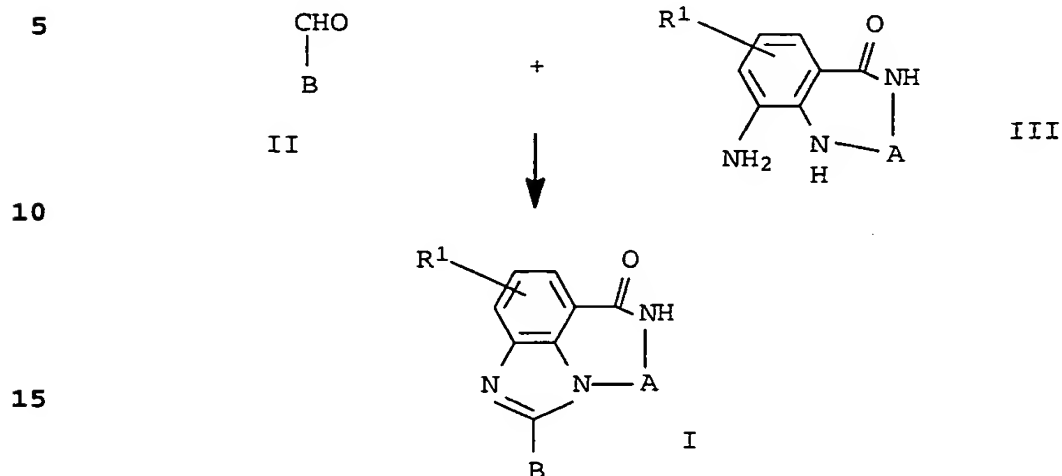
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzodiazepin-Derivate I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen und wurde in den Synthese-

45 schemata 1-3 skizziert.

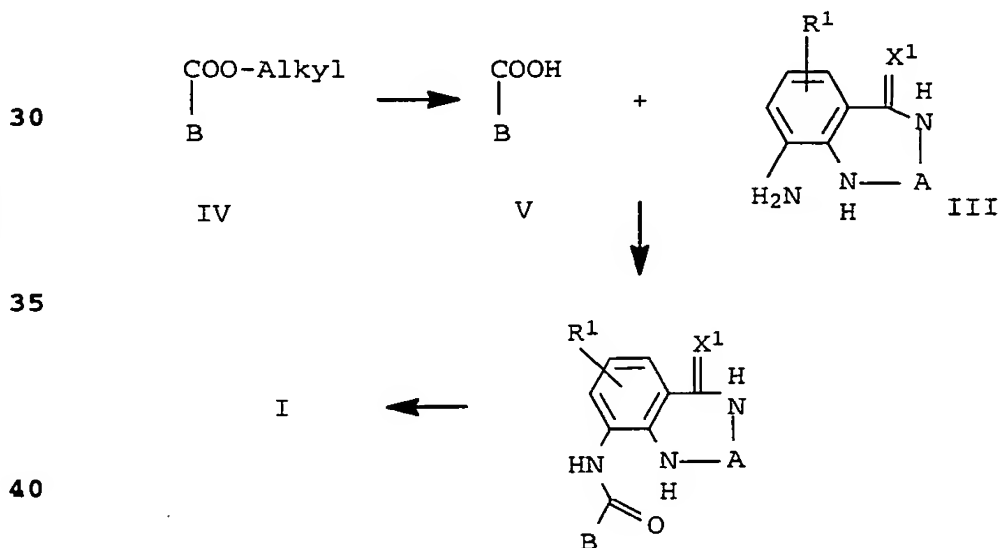
8

Die möglichen Synthesemethoden sind im wesentlichen bereits bekannt oder orientieren sich an bekannten analogen Wegen.

Syntheschema 1



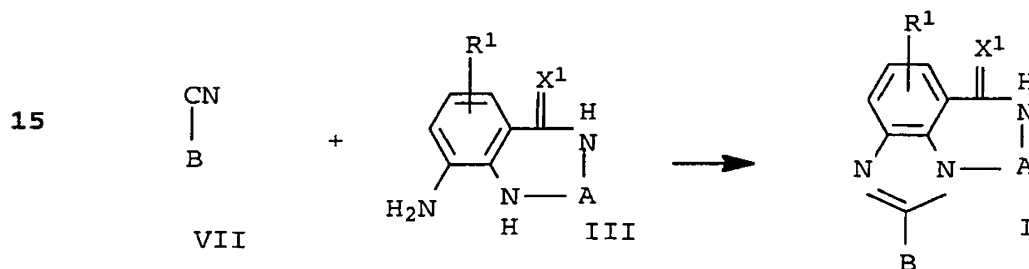
Durch Kondensation des Aldehyds II mit Diaminen III erhält man  
20 das Benzimidazol I, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln  
wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie  
Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel  
80-120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen  
Oxidationsmittel wie z.B. Kupfer-II-Salzen, die z.B. als wäßrige  
25 Lösungen zugesetzt werden.



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Aldehyden II kann man  
45 auch Benzoesäuren wie V (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie  
VII(siehe Schema 3) anstelle des Aldehyds einsetzen. Die Umset-  
zung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substi-



tuierten Aldehyde II. Ausgehend von V erfolgt die Kondensation zu II in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoesäure V mit dem Anilin III in einer peptidartigen Kupplung zum Amid VI umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.



20

Die Reaktion des Diamins III mit einem Nitril VII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017, beschrieben sind.

30

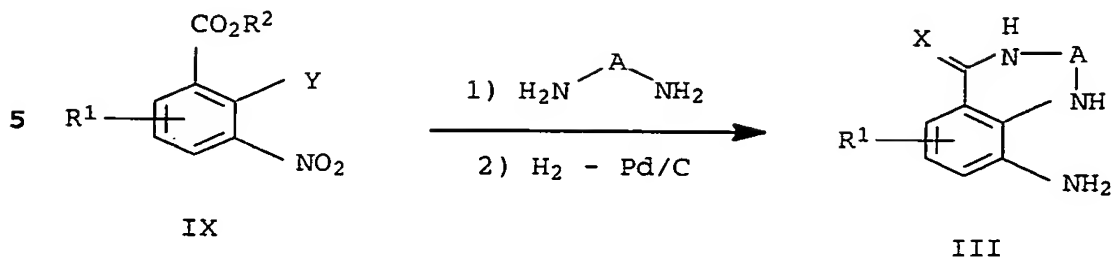
Die Synthese der Verbindungen III erfolgt nach Schema 4 durch Reaktion eines substituierten Nitrobenzoesäureesters IX mit einem geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat bei 100°C bis 150°C, bevorzugt bei 110°C bis 130°C, insbesondere bei etwa 120°C und anschließender Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie 10 % Palladium auf Kohle.

40

45

10

Schema 4



10

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Benzodiazepin-Derivate I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

15

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzodiazepin-Derivate I kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein  $K_i$ -Wert ermittelt wird. Die Benzodiazepin-Derivate I wurden in dieser

20 Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw.

25 wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

30 Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden

35 Die vorliegenden Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler

40 Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und

45 Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, verursacht durch medikamentöse

- Therapien wie z.B. bei der Cyclosporin-Behandlung, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln I zur Behandlung des akuten
- 5 Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls
- 10 können die vorliegenden Benzodiazepin-Derivate I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzodiazepin-Derivate I zur Behandlung von
- 15 Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen, zur Behandlung des Multiorganversagens z.B. beim septischen Schock und zur Behandlung des ARDS ("acute respiratory dis-
- 20 tress-syndrom Schocklunge).

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

25

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis

30 0,1 Gew.-% enthalten.

- Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer
- 35 oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

- Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff
- 40 die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolstearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl,
- 45 Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung

eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxylanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelnzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelnzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Pharmakologisches Beispiel:

Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

Eine 96well Mikrotiterplatte (Flacon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO<sub>3</sub>; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatten werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM DTT), 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H<sub>2</sub>O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktions-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H<sub>2</sub>O), 28 µl H<sub>2</sub>O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Anti-

## 13

körper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777)

5 verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation  
10 bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet.  
15 Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy  
20 Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC<sub>50</sub>-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

## Beispiele

25

## Beispiel 1

2-(4(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

30

a) 9-Nitro 1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one  
24 g (0,11 Mol) 2-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester wurden in 250 ml Dimethylformamid gelöst. Nacheinander gab man 15,4 g (0,11 Mole) Kaliumkarbonat und 22,3 ml (0,33 Mol)  
35 Ethylendiamin zu und erwärmte alles für 3 Stunden auf 120°C. Anschließend wurde alles im Vakuum auf das halbe Volumen eingeeengt und der Rückstand auf Wasser gegossen, wonach das Produkt ausfiel. Man erhielt 19,7 g des Produktes.

40 b) 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one  
Zu 19 g (91,7 mMol) des Zwischenprodukt 1a in 500 ml Ethanol gab man 1,7 g 10%iges Palladium/Kohle und hydrierte anschließend mit Wasserstoff. Danach wurde der Ansatz filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand  
45 aus Isopropanol/Ether umkristallisiert. Das ausgefallene

Kristallinat wurde abgesaugt. Man erhielt 14,4 g des Produktes.

- c) 2-(4(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-  
5 [4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on  
2,0 g (11,3 mMol) der Zwischenverbindung 1b und 2,8 ml  
(45,15 ml) konzentrierte Essigsäure wurden in 200 ml Methanol  
gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 3,0 g  
(14,7 mMol) 4(4-Methyl-piperazin-1-yl)benzaldehyd in 50 ml  
10 Methanol tropfenweise versetzt. Alles wurde für 1 Stunde bei  
Raumtemperatur gerührt. Danach tropfte man 2,9 g (14,7 mMol)  
Kupfer-II-azetat, gelöst in 100 ml Wasser, zu und erwärmte  
alles für 30 Minuten auf Rückfluß. In dieser Zeit gab man  
parallel eine Lösung aus 4,1 g (17 mMol) Natriumsulfid x  
15 9 H<sub>2</sub>O in 70 ml Wasser und eine Lösung von 17 ml 1 M Salzsäure  
in 50 ml Wasser zu. Nach dem Abkühlen wurde der angefallene  
Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.  
Der erhaltene Rückstand wurde zwischen wäßriger Natriumhydro-  
genkarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die organische  
20 Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt.  
Der Rückstand wurde aus Essigester/Ether kristallisiert. Man  
erhielt 2,4 g des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2,2 (3H), 2,5 (4H), 3,3 (4H), 3,5 (2H),  
25 4,4 (2H), 7,1 (2H), 7,3 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.

#### Beispiel 2

2-(4-Nitro-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodi-  
30 azepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-  
tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one und 4-Nitrobenzaldehyd das  
Produkt.

35 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3,6 (2H), 4,5 (2H), 7, 4 (1H) und  
7,9-8,6 (7H) ppm.

#### Beispiel 3

40 2-(4-(2-N,N-Diethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-  
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-  
45 tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one und 4(2-N,N-Diethylamino-  
eth-1-yloxy)benzaldehyd das Produkt.

## 15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 1,0$  (6H), 2,6 (4H), 2,8 (1H), 3,5 (2H), 4,1 (2H), 4,5 (2H), 7,1 (2H), 7,4 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.

5 Folgende weitere Beispiele wurden analog den obigen Vorschriften hergestellt:

## Beispiel 4

10 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus

9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one und

15 4(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)benzaldehyd das Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 1,3$ -1,6 (6H), 2,5 (4H), 2,7 (2H), 3,6 (2H), 4,2 (2H), 4,5 (2H), 7,1 (2H), 7,4 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.

20

## Beispiel 5

2-(4-(N,N-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yl)-methylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

25

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus

9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one und

4(N,N-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yl)-methylamino)benzaldehyd das Produkt.

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 0,9$  (6H), 2,5 (6H), 3,0 (3H), 3,4-3,6 (4H), 4,45 (2H), 6,8 (2H), 7,3 (1H), 7,6-7,9 (4H) und 8,45 (1H) ppm.

## Beispiel 6

35

2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus

40 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one und

4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl)benzaldehyd das Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta = 1,4$  (9H), 3,3 (4H), 3,4-3,6 (6H), 4,45 (2H), 45 7,1 (2H), 7,3 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.

## Beispiel 7

2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopipera-  
zin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiaze-  
5 pin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus  
9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one und  
4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-1-yl)benzaldehyd das  
10 Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 1,2-1,3 (9H), 1,8-1,9 (2H), 3,2-3,8 (10H),  
4,45 (2H), 6,9 (2H), 7,3 (1H), 7,7 (2H), 7,8 (2H) und  
8,4 (1H) ppm.

15

## Beispiel 8

2-(4(Homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imida-  
zol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on  
20

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 9 aus dem Produkt aus Bei-  
spiel 7 hergestellt.

## Beispiel 9

25

2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-  
dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on  
Trihydrochlorid

30 0,5 g des Beispiels 6 wurden bei Raumtemperatur in 30 ml iso-  
propanolischer Chlorwasserstoff-Lösung gegeben und für mehrere  
Stunden gerührt. Danach wurde alles im Vakuum eingengt und der  
anfallende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt  
das Produkt als Trihydrochlorid.

35

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 3,2-3,8 (10H), 4,5 (2H), 7,2 (2H),  
7,5-8,0 (5H), 8,6 (1H) und 9,6 (breit) ppm.

Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben  
40 beschriebenen Methoden hergestellt werden:

1. 2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-  
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 45 2. 2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-  
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on



## 17

3. 2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
4. 2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
5. 2-(4(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 6. 2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
7. 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 8. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
9. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 20 10. 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 25 11. 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
12. 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 30 13. 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
14. 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 35 15. 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 16. 2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
17. 2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

18. 2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
19. 2-(4-(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
20. 2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
21. 2-(4-Methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
22. 2-(4-Chlor-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
23. 2-(4-Amino-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
24. 2-(4-Methyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
25. 2-(4-Phenyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
26. 2-(4-Isopropyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
27. 2-(4-Flour-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
28. 2-(4-Triflourmethyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
29. 2-(3-Methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
30. 2-(3-Chlor-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
31. 2-(3-Amino-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
32. 2-(3-Methyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on

33. 2-(3-Phenyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-  
benzodiazepin-7(4H)-on
34. 2-(3-Isopropyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-  
benzodiazepin-7(4H)-on
35. 2-(3-Flour-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-  
benzodiazepin-7(4H)-on
36. 2-(3-Triflourmethyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-  
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
37. 2-Piperidin-4-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-  
benzodiazepin-7(4H)-on
38. 2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-  
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
39. 2-(1-Ethyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-  
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
40. 2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-  
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
41. 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-  
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
42. 2-(1-n-Butyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-  
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
43. 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-  
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
44. 2-Pyridin-4-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
45. 2-Pyridin-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
46. 2-Pyridin-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
47. 2-Thien-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on

48. 2-Thien-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
49. 2-Indol-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
50. 2-Indol-5-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
51. 2-Indol-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
52. 2-Chinolin-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
53. 2-Chinolin-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
54. 2-Chinolin-4-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
55. 2-Isochinolin-1-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
56. 2-Isochinolin-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
57. 2-Chinoxalin-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
58. 2-Naphth-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
59. 2-Naphth-1-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-  
diazepin-7(4H)-on
60. 2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-  
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
61. 2-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-  
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
62. 2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-  
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

## 21

63. 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 5 64. 2-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
65. 2-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 66. 2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
67. 2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 68. 2-Cyclohexyl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
69. 2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 20 70. 2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

---

25

30

35

40

45

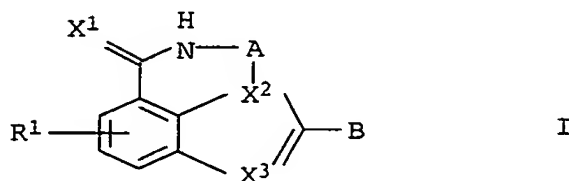
## Benzodiazepin-Derivate, deren Herstellung und Anwendung

## Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

10



15 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, deren Herstellung und Verwendung, wobei die Werte die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen.

20

25

30

35

40

45